

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-67332

(43) 公開日 平成9年(1997)3月11日

(51) Int.Cl. <sup>9</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 279/22		9451-4H	C 0 7 C 279/22	
A 6 1 K 31/165	ABN		A 6 1 K 31/165	ABN
	ABQ			ABQ
	ABU			ABU
	ADD			ADD

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-220116

(22) 出願日 平成7年(1995)8月29日

(71) 出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72) 発明者 岡崎 利夫

茨城県竜ヶ崎市長山8丁目6-5

(72) 発明者 菊池 和美

東京都足立区千住1丁目29番1-701号

(72) 発明者 豊島 啓

茨城県つくば市二の宮3丁目13番9号 ルーミーにのみや326

(72) 発明者 高梨 正博

千葉県柏市松ヶ崎1204番地の55

(74) 代理人 弁理士 渡邊 一平 (外2名)

最終頁に続く

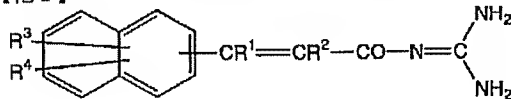
(54) 【発明の名称】 N-(2-プロペノイル) グアニジン誘導体

## (57) 【要約】

【課題】 特異性に優れ副作用の無い  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換体阻害薬の創製。例えば、高血圧、不整脈、狭心症等の予防・治療剤。

【解決手段】 下記一般式 (I) で示される N-(2-プロペノイル) グアニジン誘導体又はその塩。

【化1】



(I)

アミノ基、低級アルカノイルオキシ基、水酸基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基等)。上記 N-(2-プロペノイル) グアニジン誘導体又はその塩からなる医薬。上記 N-(2-プロペノイル) グアニジン誘導体又はその塩を有効成分とする  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換体阻害剤。

(ただし、式中の記号は以下の意味を有する。)

$\text{R}^1, \text{R}^2$ : 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基又はハロゲン原子

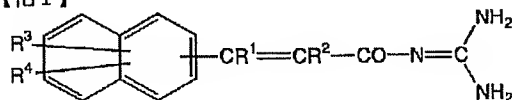
$\text{R}^3, \text{R}^4$ : 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式 (I) で示されるN-(2-プロペノイル) グアニジン誘導体又はその塩。

## 【化1】



(I)

(ただし、式中の記号は以下の意味を有する。

$R^1, R^2$  : 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基又はハロゲン原子  
 $R^3, R^4$  : 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルカノイルオキシ基、水酸基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニルモノ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノカルボニル基)

【請求項2】 請求項1に記載されるN-(2-プロペノイル) グアニジン誘導体又はその塩を含有することを特徴とする医薬。

【請求項3】 請求項1に記載されるN-(2-プロペノイル) グアニジン誘導体又はその塩を有効成分とすることを特徴とする $Na^+/H^+$ 交換体阻害剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬、特に $Na^+/H^+$ 交換体の阻害作用を有するN-(2-プロペノイル) グアニジン誘導体又はその塩に関する。

## 【0002】

【従来の技術】細胞内で起こる諸反応は、pHによって影響を受けており、 $H^+$ 濃度勾配はATP合成の原動力になっている。従って、正確な細胞機能が営まれるためには細胞内pHが正確に制御されることが必要である。 $Na^+/H^+$ 交換体は細胞内pHの制御を司る機構の一種であるが、近年、各種生理活性物質による細胞の活性化に密接に関与していることが明らかとなった。更に、 $Na^+/H^+$ 交換体の活性亢進が、ある種の病態の発症や維持あるいは悪化に係わっていることがわかり注目されている。例えば、虚血再灌流心筋障害及び再灌流不整脈 (Scholtz W. et al Br. J. Pharmacol. 109, 562(199

2

3)), 高血圧 (Roskoff D. et al Hypertens. 21, 607(1993)), 心肥大 (de la Sierra A. et al Circulation 88, 1628(1993)), 血管平滑筋増殖 (Kranzhofer R. et al Circ. Res. 73, 246(1993)), 糖尿病合併症 (Cane ssa M. et al Hypertens. 11, 823(1993)), エンドセリンによる気管支収縮 (Battistini B. et al Biochem. Biophys. Res. Commun., 175, 583(1991)), グルタミン酸誘発神経細胞死 (Manev H. et al Neuropharmacol. 29, 1103(1990)), 骨吸収 (Hall T. J. et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 188, 1097(1992)) 等、様々な病態、生理活性との関連が報告されている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 $Na^+/H^+$ 交換体阻害薬としては、 $K^+$ 保持性利尿薬の一種であるアミロライドが古くから知られており、アミロライドが抗不整脈作用を有することも報告されている。(Mol. Pharmacol. 25, 131-136(1984))。しかし、作用の特異性の点で問題があり、抗不整脈効果を示す一方降圧及び塩分排泄性作用をも有し、これらが不整脈治療の好ましくない副作用となっている。

【0004】更にアミロライド誘導体が $Na^+/H^+$ 交換体阻害活性及び抗不整脈作用を示すことについて報告されている(例えば、J. Membrane Biol. 105, 1-21(1988))。また最近になって、ベンゾイルグアニジン誘導体が $Na^+/H^+$ 交換体阻害活性及び抗不整脈作用を有することが報告されている。(例えば、特開平3-106858号公報)。

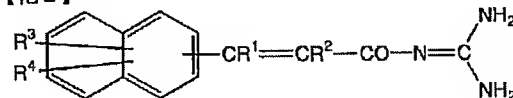
しかし、今なお、特異性に優れ副作用の無い $Na^+/H^+$ 交換体阻害薬の創製が切望されている。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、下記一般式 (I) で示されるN-(2-プロペノイル) グアニジン誘導体又はその塩に関する。

## 【0006】

## 【化2】



(II)

【0007】(ただし、式中の記号は以下の意味を有する。

$R^1, R^2$  : 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基又はハロゲン原子  
 $R^3, R^4$  : 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ハロゲン原子、ニ

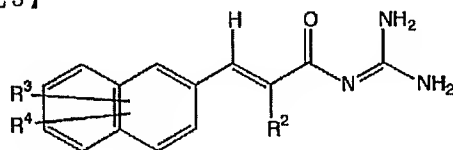
3

トロ基、シアノ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルカノイルオキシ基、水酸基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニルモノ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノカルボニル基)

本発明において、下記一般式 (I a) で示されるN-(2-プロペノイル) グアニジン誘導体又はその塩が好ましい。

【0008】

【化3】



(Ia)

【0009】(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は前記の意味を有し、 $R^2$ が、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基を意味することが好ましい。)

また、本発明によれば、上記N-(2-プロペノイル) グアニジン誘導体又はその塩を含有することを特徴とする医薬が提供される。更に、本発明によれば、上記N-(2-プロペノイル) グアニジン誘導体又はその塩を有効成分とすることを特徴とするNa<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交換体阻害剤が提供される。

【0010】

【発明の実施の形態】一般式 (I) の化合物をさらに説明すると、次の通りである。本明細書中、「低級」なる語は、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐状の炭化水素鎖を意味する。従って、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 又は $R^4$ の「ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基」の「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

4

【0011】 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 又は $R^4$ の「ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基」の「ハロゲン原子」、並びに、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 又は $R^4$ の「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨード原子が挙げられる。 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 又は $R^4$ の「ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基」の「ハロゲン原子」としては、フッ素原子が好ましい。 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 又は $R^4$ の「ハロゲン原子」としては、塩素原子又は臭素原子が好ましい。

10 【0012】従って、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 又は $R^4$ の「ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基」は、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、クロロフルオロメチル基、クロロフルオロプロメチル基、プロメチル基、ヨードメチル基、1-フルオロ-2-プロモエチル基、1, 2-ジクロロエチル基等を包含する。トリフルオロメチル基が好ましい。 $R^1$ としては、水素原子が好ましく、 $R^2$ としては、フッ素原子で置換されてもよいメチル基、エチル基、プロピル基又はイソプロピル基が好ましい。

20 【0013】 $R^3$ 又は $R^4$ の「低級アルケニル基」は炭素数が2~6個の直鎖又は分岐状のアルケニル基であり、具体的にはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチルアリル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-メチルアリル基、1, 1-ジメチルビニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-3-ブテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、1-メチル-1-ブテニル基、1-メチル-2-ブテニル基、1-メチル-3-ブテニル基、1, 1-ジメチルアリル基、1, 2-ジメチル-1-プロペニル基、1, 2-ジメチル-2-プロペニル基、1-エチル-1-プロペニル基、1-エチル-2-プロペニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、1, 1-ジメチル-1-ブテニル基、1, 1-ジメチル-2-ブテニル基、1, 1-ジメチル-3-ブテニル基、3, 3-ジメチル-1-ブテニル基、1-メチル-1-ペンテニル基、1-メチル-2-ペンテニル基、1-メチル-3-ペンテニル基、1-メチル-4-ペンテニル基、4-メチル-1-ペンテニル基、4-メチル-2-ペンテニル基、4-メチル-3-ペンテニル基等を挙げることができる。

30 【0014】 $R^3$ 又は $R^4$ の「低級アルキニル基」は、炭素数が2~6個の直鎖又は分岐状のアルキニル基であって、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル

50

5

基, 2-ペンチニル基, 3-ペンチニル基, 4-ペンチニル基, 3-メチル-1-ブチニル基, 2-メチル-3-ブチニル基, 1-メチル-2-ブチニル基, 1-メチル-3-ブチニル基, 1, 1-ジメチル-2-プロピニル基, 1-ヘキシニル基, 2-ヘキシニル基, 3-ヘキシニル基, 4-ヘキシニル基, 5-ヘキシニル基等を例示することができる。R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>又はR<sup>4</sup>の「シクロアルキル基」は, 好ましくは炭素数3~8個のシクロアルキル基であり, 例えば, シクロプロピル基, シクロブチル基, シクロペンチル基, シクロヘキシル基, シクロヘプ

チル基, シクロオクチル基が挙げられる。  
【0015】R<sup>3</sup>又はR<sup>4</sup>の「低級アルコキシ基」としては, メトキシ基, エトキシ基, プロポキシ基, イソプロポキシ基, ブトキシ基, イソブトキシ基, sec-ブトキシ基, tert-ブトキシ基, ペンチルオキシ(アミルオキシ)基, イソペンチルオキシ基, tert-ペンチルオキシ基, ネオペンチルオキシ基, 2-メチルブトキシ基, 1, 2-ジメチルプロポキシ基, 1-エチルプロポキシ基, ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0016】R<sup>3</sup>又はR<sup>4</sup>の「低級アルコキシ低級アルコキシ基」とは, 前記「低級アルコキシ基」を置換基として有する低級アルコキシ基をいい, 具体的にはメトキシメトキシ基, エトキシメトキシ基, プロポキシメトキシ基, イソプロポキシメトキシ基, ブトキシメトキシ基, イソブトキシメトキシ基, ペンチルオキシメトキシ基, ヘキシルオキシメトキシ基, メトキシエトキシ基, エトキシエトキシ基, プロポキシエトキシ基等が挙げられる。

【0017】R<sup>3</sup>又はR<sup>4</sup>の「低級アルコキシカルボニル基」としては, メトキシカルボニル基, エトキシカルボニル基, プロポキシカルボニル基, イソプロポキシカルボニル基, ブトキシカルボニル基, イソブトキシカルボニル基, ペンチルオキシカルボニル基, ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0018】R<sup>3</sup>又はR<sup>4</sup>の「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」としては, 炭素数1~6個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を有するアミノ基である。ジ低級アルキルアミノ基のとき, 二つのアルキル基は同一でもよければ, 異なってもよい。「モノ低級アルキルアミノ基」としては, 例えば, メチルアミノ基, エチルアミノ基, プロピルアミノ基, イソプロピルアミノ基, ブチルアミノ基, イソブチルアミノ基, sec-ブチルアミノ基, tert-ブチルアミノ基, ペンチルアミノ基, イソペンチルアミノ基, ネオペンチルアミノ基, tert-ペンチルアミノ基, 1-メチルブチルアミノ基, 2-メチルブチルアミノ基, 1, 2-ジメチルプロピルアミノ基, ヘキシルアミノ基, イソヘキシルアミノ基, 1-メチルペンチルアミノ基, 2-メチルペンチルアミノ基, 3-メチルペンチルアミノ基, 1, 1-ジメチルブチルアミノ基, 1, 2-ジメチルブチルアミノ基, 2,

6

2-ジメチルブチルアミノ基, 1, 3-ジメチルブチルアミノ基, 2, 3-ジメチルブチルアミノ基, 3, 3-ジメチルブチルアミノ基, 1-エチルブチルアミノ基, 2-エチルブチルアミノ基, 1, 1, 2-トリメチルプロピルアミノ基, 1, 2, 2-トリメチルプロピルアミノ基, 1-エチル-1-メチルプロピルアミノ基, 1-エチル-2-メチルプロピルアミノ基等が挙げられる。

【0019】「ジ低級アルキルアミノ基」としては, 例えば, ジメチルアミノ基, ジエチルアミノ基, ジプロピルアミノ基, ジイソプロピルアミノ基, ジブチルアミノ基, ジイソブチルアミノ基, ジ(sec-ブチル)アミノ基, ジ(tert-ブチル)アミノ基, ジペンチルアミノ基, ジイソペンチルアミノ基, ジネオペンチルアミノ基, ジ(tert-ペンチル)アミノ基等が挙げられる。また, メチルエチルアミノ基, メチルプロピルアミノ基, メチルイソプロピルアミノ基, メチルブチルアミノ基, メチルイソブチルアミノ基等のメチル低級アルキルアミノ基, エチルプロピルアミノ基, エチルイソプロピルアミノ基, エチルブチルアミノ基, エチルイソブチルアミノ基, エチルsec-ブチルアミノ基等のエチル低級アルキルアミノ基等が挙げられる。

【0020】R<sup>3</sup>又はR<sup>4</sup>の「低級アルカノイル基」としては, ホルミル基, アセチル基, プロピオニル基, ブチリル基, イソブチリル基, バレリル基, イソバレリル基, ピパロイル基, ヘキサノイル基等が挙げられる。

【0021】R<sup>3</sup>又はR<sup>4</sup>の「低級アルカノイルアミノ基」としては, ホルミルアミノ基, アセチルアミノ基, プロピオニルアミノ基, ブチリルアミノ基, イソブチリルアミノ基, バレリルアミノ基, イソバレリルアミノ基, ピパロイルアミノ基, ヘキサノイルアミノ基, N-アセチル-N-メチルアミノ基等が挙げられる。

【0022】R<sup>3</sup>又はR<sup>4</sup>の「低級アルカノイルオキシ基」としては, ホルミルオキシ基, アセトキシ基, プロピオニルオキシ基, ブチリルオキシ基, イソブチリルオキシ基, バレリルオキシ基, イソバレリルオキシ基, ピパロイルオキシ基, ヘキサノイルオキシ基等が挙げられる。

【0023】R<sup>3</sup>又はR<sup>4</sup>の「低級アルキルチオ基」としては, 具体的には例えばメチルチオ基, エチルチオ基, プロピルチオ基, イソプロピルチオ基, ブチルチオ基, イソブチルチオ基, sec-ブチルチオ基, tert-ブチルチオ基, ペンチルチオ基, イソペンチルチオ基, ネオペンチルチオ基, tert-ペンチルチオ基, 1-メチルブチルチオ基, 2-メチルブチルチオ基, 1, 2-ジメチルプロピルチオ基, ヘキシルチオ基, イソヘキシルチオ基, 1-メチルペンチルチオ基, 2-メチルペンチルチオ基, 3-メチルペンチルチオ基, 1, 1-ジメチルブチルチオ基, 1, 2-ジメチルブチルチオ基, 2, 2-ジメチルブチルチオ基, 1, 3-ジメチルブチルチオ基, 2, 3-ジメチルブチルチオ基, 3, 3-ジ

50

メチルブチルチオ基, 1-エチルブチルチオ基, 2-エチルブチルチオ基, 1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基, 1, 2, 2-トリメチルプロピルチオ基, 1-エチル-1-メチルプロピルチオ基, 1-エチル-2-メチルプロピルチオ基等が挙げられる。

【0024】 $R^3$ 又は $R^4$ の「低級アルキルスルホニル基」としては、具体的には例えばメチルスルホニル基, エチルスルホニル基, プロピルスルホニル基, イソプロピルスルホニル基, ブチルスルホニル基, イソブチルスルホニル基, sec-ブチルスルホニル基, tert-ブチルスルホニル基, ペンチルスルホニル基, イソペンチルスルホニル基, ネオペンチルスルホニル基, tert-ペンチルスルホニル基, 1-メチルブチルスルホニル基, 2-メチルブチルスルホニル基, 1, 2-ジメチルプロピルスルホニル基, ヘキシルスルホニル基, イソヘキシルスルホニル基, 1-メチルペンチルスルホニル基, 2-メチルペンチルスルホニル基, 3-メチルペンチルスルホニル基, 1, 1-ジメチルブチルスルホニル基, 1, 2-ジメチルブチルスルホニル基, 2, 2-ジメチルブチルスルホニル基, 1, 3-ジメチルブチルスルホニル基, 1-エチルブチルスルホニル基, 2-エチルブチルスルホニル基, 1, 1, 2-トリメチルプロピルスルホニル基, 1, 2, 2-トリメチルプロピルスルホニル基, 1-エチル-1-メチルプロピルスルホニル基, 1-エチル-2-メチルプロピルスルホニル基等が挙げられる。

【0025】 $R^2$ ,  $R^3$ 又は $R^4$ の「モノ若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基」とは、アミノスルホニル基の1つ又は2つの水素原子が低級アルキル基で置換された基を意味し、一般式 $-SO_2-NRR'$ で示される (Rは低級アルキル基,  $R'$ は水素原子又は低級アルキル基を意味する。)。ジ低級アルキルアミノスルホニル基のとき、二つのアルキル基は同一でもよければ、異なってもよい。「モノ低級アルキルアミノスルホニル基」としては、具体的には例えばN-メチルアミノスルホニル基, N-エチルアミノスルホニル基, N-プロピルアミノスルホニル基, N-イソプロピルアミノスルホニル基, N-ブチルアミノスルホニル基, N-イソブチルアミノスルホニル基, N-sec-ブチルアミノスルホニル基, N-tert-ブチルアミノスルホニル基, N-ペンチルアミノスルホニル基, N-ヘキシルアミノスルホニル基等が挙げられる。

【0026】「ジ低級アルキルアミノスルホニル基」としては、例えば, N, N-ジメチルアミノスルホニル基, N, N-ジエチルアミノスルホニル基, N, N-ジプロピルアミノスルホニル基, N, N-ジイソプロピルアミノスルホニル基, N, N-ジブチルアミノスルホニル基, N, N-ジイソブチルアミノスルホニル基, N, N-ジペンチルアミノスルホニル基, N, N-ジイソペンチルアミノスルホニル基, N, N-ジネオペンチルア

ミノスルホニル基, N, N-ジ(tert-ペンチル)アミノスルホニル基等が挙げられる。また, N-メチル-N-エチルアミノスルホニル基, N-メチル-N-プロピルアミノスルホニル基, N-メチル-N-イソプロピルアミノスルホニル基, N-メチル-N-ブチルアミノスルホニル基等のN-メチル-N-低級アルキルアミノスルホニル基, N-エチル-N-プロピルアミノスルホニル基, N-エチル-N-イソプロピルアミノスルホニル基, N-エチル-N-ブチルアミノスルホニル基等のN-エチル-N-低級アルキルアミノスルホニル基等が挙げられる。

【0027】 $R^2$ ,  $R^3$ 又は $R^4$ の「低級アルキルスルホニルアミノ基」は、アミノ基の1つの水素原子が低級アルキルスルホニル基で置換された基を意味し、一般式 $-NH-SO_2-R$ で示される (Rは低級アルキル基を意味する。)。具体的には例えばメチルスルホニルアミノ基, エチルスルホニルアミノ基, プロピルスルホニルアミノ基, イソプロピルスルホニルアミノ基, ブチルスルホニルアミノ基, イソブチルスルホニルアミノ基, sec-ブチルスルホニルアミノ基, ペンチルスルホニルアミノ基, ヘキシルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

【0028】 $R^2$ ,  $R^3$ 又は $R^4$ の「低級アルキルスルホニルモノ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基の2個の水素原子がそれぞれ低級アルキルスルホニル基及び低級アルキル基で置換された基を意味し、一般式 $-NR-SO_2-R'$ で示される (R及び $R'$ は同一又は異なって低級アルキル基を意味する。)。 「低級アルキルスルホニルモノ低級アルキルアミノ基」としては、具体的には例えばN-メチルスルホニル-N-メチルアミノ基, N-エチルスルホニル-N-メチルアミノ基, N-プロピルスルホニル-N-メチルアミノ基, N-イソプロピルスルホニル-N-メチルアミノ基, N-ブチルスルホニル-N-メチルアミノ基, N-イソブチルスルホニル-N-メチルアミノ基, N-sec-ブチルスルホニル-N-メチルアミノ基, N-tert-ブチルスルホニル-N-メチルアミノ基, N-ペンチルスルホニル-N-メチルアミノ基, N-ヘキシルスルホニル-N-メチルアミノ基等のN-低級アルキルスルホニル-N-メチルアミノ基, N-メチルスルホニル-N-エチルアミノ基, N-エチルスルホニル-N-エチルアミノ基, N-プロピルスルホニル-N-エチルアミノ基等のN-低級アルキルスルホニル-N-エチルアミノ基, N-メチルスルホニル-N-プロピルアミノ基, N-メチルスルホニル-N-イソプロピルアミノ基, N-メチルスルホニル-N-ブチルアミノ基等が挙げられる。

【0029】「モノ低級アルキルアミノカルボニル基」は、一般式 $-C(=O)NHR$ で示される基であり (Rは低級アルキル基を意味する。), 具体的には, N-メチルアミノカルボニル基, N-エチルアミノカルボニル基, N-プロピルアミノカルボニル基, N-イソプロピ

ルアミノカルボニル基、N-ブチルアミノカルボニル基、N-イソブチルアミノカルボニル基等が挙げられる。

【0030】「ジ低級アルキルアミノカルボニル基」は、一般式-C(=O)NRR'で示される基であり(R及びR'は同一又は異なって低級アルキル基を意味する。)、具体的には、N、N-ジメチルアミノカルボニル基、N、N-ジエチルアミノカルボニル基、N-メチル-N-エチルアミノカルボニル基、N、N-ジプロピルアミノカルボニル基等が挙げられる。

【0031】なお、本明細書において、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の結合手の表示は、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>がナフタレン環の何れの環に結合してもよいことを表す。本発明化合物は、幾何異性体を有し、本発明はこれら幾何異性体の混合物や単離されたものを包含する。本発明化合物は、不斉炭素原子を有する場合があります、不斉炭素原子に基づく異性体が存在しうる。本発明はこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。

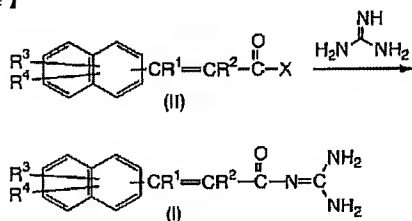
【0032】また、本発明化合物は、酸付加塩を形成する場合がある。塩としては、具体的に塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩等が挙げられる。

【0033】さらに、本発明は、本発明化合物(I)及びその塩の各種の溶媒和物や結晶多形の物質をも包含する。

【0034】(製造法)本発明化合物及びその塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することができる。

【0035】

【化4】



【0036】(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、前記の意味を有する。Xは、水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基等の求核試薬によって容易に置換しうる脱離基を示す。)

本発明化合物(I)は、一般式(II)で示される3-ナフタレニル-2-プロペン酸又はその反応性誘導体とグアニジンとを反応させることにより製造することができる。3-ナフタレニル-2-プロペン酸誘導体(I)が水酸基、アミノ基等の反応に活性な官能基を有す

る場合には、これらの官能基を予め保護基で保護しておく、本反応を実施した後に保護基を除去することにより本発明化合物(I)を得ることができる。

【0037】カルボン酸の反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性エステル、低級アルキルエステル、酸アジド等が挙げられる。酸ハロゲン化物としては、酸クロリド、酸ブロミド等が挙げられる。

【0038】酸無水物としては、対称酸無水物又は混合酸無水物が用いられ、混合酸無水物の具体例としてはクロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルのようなクロロ炭酸アルキルエステルとの混合酸無水物、クロロ炭酸ベンジルのようなクロロ炭酸アラルキルエステルとの混合酸無水物、クロロ炭酸フェニルのようなクロロ炭酸アリールエステルとの混合酸無水物、イソ吉草酸、ピバリン酸のようなアルカン酸との混合酸無水物等が挙げられる。

【0039】活性エステルとしては、p-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、2,4,5-トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、シアノメチルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドエステル、N-ヒドロキシピペリジンエステル、8-ヒドロキシキノリンエステル、2-ヒドロキシフェニルエステル、2-ヒドロキシ-4,5-ジクロロフェニルエステル、2-ヒドロキシピリジンエステル、2-ピリジルチオールエステル、1-ベンゾトリアゾールエステル等が挙げられる。

【0040】このようなカルボン酸の反応性誘導体は、通常行われる一般的方法に従って、対応するカルボン酸から容易に得ることができる。

【0041】酸ハロゲン化物又は酸無水物と反応させる場合には、塩基又は過剰のグアニジンの存在下、溶媒中で冷却下ないし室温で行うことができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、又は、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基が挙げられる。

【0042】溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、ピリジン等の塩基性溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いられる。溶媒は原料化合物の種類等に従い適宜選択されるべきである。

11

【0043】エステル誘導体と反応させる場合には、等モルないし過剰のグアニジンの存在下、溶媒中で冷却下ないし室温ないし加熱下で行うことができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いられる。他のエステルの場合には、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いられる。場合によっては、溶媒留去後、130℃付近にて短時間加熱することもできる。

【0044】Xが水酸基の場合には、3-ナフタレニル-2-プロペン酸(II)とグアニジンとを、好ましくは縮合剤の存在下、不活性溶媒中室温又は加熱下反応させる。縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)、ベンゾトリアゾ\*

12

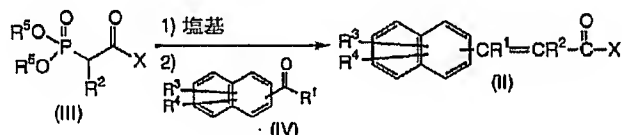
\*ール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化合物塩(BOP)、ジフェニルホスホニルアジド(DPPA)、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(CDI)等が挙げられる。場合によっては、N-ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン(HOObt)等の添加剤を加えてもよい。

10 【0045】溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、ピリジン等の塩基性溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いられる。

【0046】(原料化合物の製法) 上記製造法の原料化合物となる3-ナフタレニル-2-プロペン酸又はその反応性誘導体(II)は、公知の方法で合成することができる。例えば、以下の製法により製造できる。

【0047】

【化5】



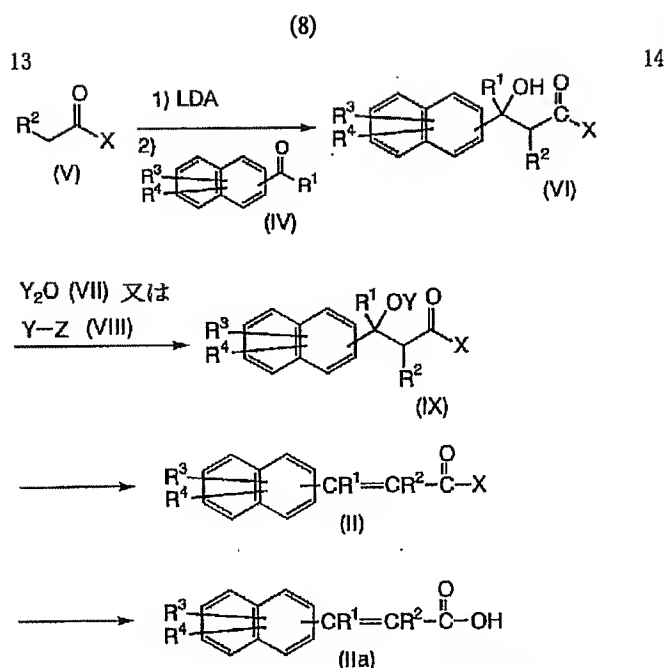
【0048】(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ 及びXは前記と同じ意味を示す。 $R^5$ は、ハロゲン原子で置換していてもよい低級アルキル基を意味する。)

一般式(II)で示される3-ナフタレニル-2-プロペン酸誘導体は、一般式(III)で示されるホスホリル誘導体を不活性溶媒中、塩基で冷却下ないし室温下処理した後、一般式(IV)で示されるカルボニル誘導体(IV)と冷却下ないし室温下反応させることにより製造できる。

30 【0049】不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、又はベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒などが挙げられる。塩基としては、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。

【0050】

【化6】



【0051】(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ 及びXは、前記の意味を有する。Yは、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルカノイル基、メシル基、トシル基、トリフルオロメタンスルホニル基を意味し、Zはハロゲン原子を意味する。)

一般式(V)で示されるカルボン酸エステル誘導体をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中リチウムジイソプロピルアミド(LDA)で冷却下、好ましくは $-60 \sim -80^\circ\text{C}$ で反応させ、次いで、一般式(IV)で示されるカルボニル誘導体と不活性溶媒中で反応させ、一般式(VI)で示される3-ナフタレニルプロピオン酸エステル誘導体を得る。この時、条件を適宜設定し、直接一般式(II)で示される誘導体を得ることができる場合もある。

【0052】更に、3-ナフタレニルプロピオン酸エステル誘導体(VI)を当量ないし過剰量の塩基の存在下、一般式(VII)で示される酸無水物又は一般式(VIII)で示される酸ハロゲン化物と反応させ、水酸基をエステル化して一般式(IX)で示されるエステル化合物に変換する。このエステル化反応では、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸等の酸無水物又は酢酸クロリド、トリフルオロ酢酸クロリド、メタンスルホニルクロリド、トシルクロリド若しくはトリフルオロメタンスルホニルクロリド等の酸ハロゲン化物を反応させる。

【0053】一般式(IX)で示されるエステル化合物を塩基の存在下室温ないし加熱下、酸(YOH)を脱離し、一般式(II)で示される3-ナフタレニル-2-プロペン酸誘導体を得る。一般式(II)で示される3-ナフタレニル-2-プロペン酸誘導体を加水分解することにより、一般式(IIa)で示される3-ナフタレニル-2-プロペン酸を得ることができる。

【0054】一般式(IX)で示されるエステル化合物

は、必ずしも単離する必要はなく、一般式(VI)で示されるアルコール化合物より一般式(II)で示される化合物を得ることもできる。一般式(II)で示される3-ナフタレニル-2-プロペン酸誘導体又は一般式(IIa)で示される3-ナフタレニル-2-プロペン酸は、そのまま原料化合物として用いてもよい。あるいは、通常行われる一般式方法に従って、エステル交換等の処理を行った後に原料化合物として用いてもよい。

【0055】上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩反応に付すことにより製造できる。単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

#### 【0056】

【発明の効果】本発明化合物は医薬製剤の活性成分として有用である。特に、細胞性ナトリウム-プロトン交互輸送機構( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換体)の活性阻害作用を有するので、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換体が関与する種々の生理活性及び病態に関連する疾患の予防又は治療に有用である。

【0057】具体的には、細胞性ナトリウム-プロトン交互輸送機構( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換体)の亢進に起因する疾患、例えば、高血圧、不整脈、狭心症、心肥大、虚血再灌流による臓器障害(例えば心臓虚血再灌流時の障害、外科的処置(例えば臓器移植やPTCA)による障害)、臓器移植時の血流減少による障害、心筋梗塞、心筋梗塞再発予防(例えば心筋梗塞2次予防、心事故再発の予防)、虚血時の臓器保護及び症状の改善(例えば、心、脳、腎、胃腸、肺、肝、骨格筋の虚血に伴う障害、特に脳梗塞に伴う障害、脳卒中後の後遺症として起こる障害、脳浮腫に伴う障害)、細胞増殖性の疾患(例えば、動脈硬化、糖尿病合併症(例えば網膜症、腎症な

ど) ) , 癌 , 血管内膜肥厚 (例えば動脈硬化性疾患 , 動脈炎 , P T C A の術後における血管再狭窄 , 血管移植時の血管狭窄) , 組織・臓器の肥大・肥厚 (例えば心臓 , 腎臓 , 前立腺 , 平滑筋組織等における肥大・肥厚) , 心臓維症 , 肺臓維症 , 肝臓維症 , 腎臓維症 , 腎糸球体硬化症 , 移植臓器の保護 , 浮腫 , 脳浮腫 , 慢性心疾患 (例えば心不全) , 心筋症 , 肺塞栓 , 急性及び慢性腎疾患 , 脳梗塞 , 慢性の脳血管障害 (例えば脳卒中) , 脳神経障害 , ショック (例えばアレルギー性 , 心臓性 , 血液量減少性及び細菌性ショック) , 炎症性疾患 , 肺及び気管支の障害 , 骨粗鬆症 , 酸塩基障害の予防・治療剤として有用である。

【0058】また , 本発明化合物はナトリウム-プロトン交互輸送機構 ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換体) の関与する高血圧 , 糖尿病又は動脈硬化症等の診断剤としても使用できる。

【0059】本発明化合物の作用は以下の薬理試験によって確認された。

ウサギにおける血小板膨潤化反応抑制試験

【原理】血小板に酸を負荷すると  $\text{H}^+$  イオンを細胞外に排出するために  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換体の活性化が起こる。この場合において , 外液に  $\text{Na}^+$  イオンが存在するときには ,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換体の活性化は同時に  $\text{Na}^+$  イオンを細胞内に取り込むことになる。  $\text{Na}^+$  イオンの細胞内への流入は浸透圧勾配により水分子を引き込み , 結果として血小板が膨潤化する。

【0060】【濃縮血小板血漿 (PRP: platelet rich plasma) の調製】ウサギをベントバルビタール (30 mg / k g , 耳介静脈内注射) で麻酔して背位に固定し , 頸部の皮膚を切開して頸動脈を露出させ , ポリエチレンカニューレ (静脈カテーテル (5 F r) , アトム社) を用いて , あらかじめ抗凝固剤として A C D - A 液 (acid-citrate dextrose , テルモ社) 1 / 10 容を入れたプラスチック遠沈管の中に採血する。約 2 k g のウサギから 100 m l 前後の血液が得られる。よく混合した後 , 室温にて 1400 r p m (350 x g) , 10 分間遠心する。この上清が P R P であり , 100 m l の血液から約 20 ~ 40 m l が得られる。

【0061】【血小板膨潤化反応による  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換体活性の測定】血小板膨潤化反応はパーソナルコンピュータ (Vectra 286/12 , 横河・ヒューレット・パカード社) が付随した分光光度計 (U-3000 , 日立製作所) を用いて , 吸光度の変化で検出する。すなわち , 酸負荷としてのプロピオン酸溶液 (970  $\mu$  l) の入ったプラスチックキュベットを装着し , これに P R P (140  $\mu$  l) を添加して直ちに吸光度を測定する。測定波長は 680 n m である。吸光度変化は 3 ~ 4 分間でプラトーに達する指数関数的減少として表れる。試験薬物は D M S O で 10 m M に溶解後 , プロピオン酸溶液で至適濃度まで希釈して試験薬物入りプロピオン酸溶液として使

用する。膨潤化反応は外液  $\text{Na}^+$  イオン濃度の減少により , 又は  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換体阻害作用を有する試験薬物の濃度の増加により , 抑制される。プロピオン酸溶液の組成は以下の通りである。プロピオン酸ナトリウム , 140 m M ; N - (2-ヒドロキシエチル) ピペラジーン - N' - 2-エタンスルホン酸 (H E P E S) , 20 m M ; グルコース , 10 m M ; 塩化カリウム , 5 m M ; 塩化マグネシウム , 1 m M ; 塩化カルシウム , 1 m M ; p H 6.7。

10 【0062】試験薬物による  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換体阻害活性を質的に評価するために , 得られた吸光度変化から単位時間当たりの変化量を計算し対数表示する。このグラフの初期勾配から膨潤化反応の速度定数を求める。この速度定数は血小板数に依存しないことが確認されている。最後に試験薬物の各濃度における速度定数をディクソンプロット (X 軸 : 薬物濃度 , Y 軸 : 速度定数の逆数) することにより , 薬物固有の抑制定数 ( $K_i$  値) を算定する。

20 【0063】一般式 (I) で示された化合物又はその塩の 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有する製薬組成物は , 通常製剤化に用いられる担体や賦形剤 , その他添加剤を用いて調製される。

【0064】本発明化合物 (I) 又はその塩を主成分として含有する薬剤は , 当分野において通常用いられている薬剤用担体 , 賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤 , 丸剤 , カプセル剤 , 顆粒剤 , 散剤 , 液剤等による経口投与 , 又は , 静注 , 筋注等の注射剤 , 坐剤 , 経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

30 【0065】本発明による経口投与のための固体組成物としては , 錠剤 , 散剤 , 顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては , ひとつ又はそれ以上の活性物質が , 少なくともひとつの不活性な希釈剤 , 例えば乳糖 , マンニトール , ブドウ糖 , ヒドロキシプロピルセルロース , 微結晶セルロース , デンブリン , ポリビニルピロリドン , メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は , 常法に従って , 不活性な希釈剤以外の添加剤 , 例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤 , ラクトースのような安定化剤 , グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖 , ゼラチン , ヒドロキシプロピルセルロース , ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

50 【0066】経口投与のための液体組成物は , 薬剤的に許容される乳濁剤 , 溶液剤 , 懸濁剤 , シロップ剤 , エリキシル剤等を含み , 一般的に用いられる不活性な希釈剤 , 例えば精製水 , エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤 , 懸濁剤のような補助剤 , 甘

味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【0067】非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性又は非水溶性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0068】1日の投与量は、体重当たり約0.001から10mg/kgが適当であるが、1日に1回から4回、約0.01から1mg/kgの投与を行うことが好ましい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定される。

【0069】

【実施例】以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。なお、実施例において使用される原料化合物の製造法を参考例として説明する。

【0070】参考例1

4-クロロ-1-メトキシ-2-ナフタレンカルボン酸0.74g、塩化チオニル12ml及びN,N-ジメチルホルムアミド2滴の混合物を30分間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣にメチレンクロリド20ml及びN,N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩0.32gを加えた。氷冷下、トリエチルアミン1.74mlを滴下後、室温にもどし終夜撹拌した。溶媒を減圧留去後、水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-メトキシ-N-メチル-4-クロロ-1-メトキシ-2-ナフタレンカルボキサミド0.77gを得た。

【0071】質量分析値(EI): 279 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  
δ: 3.36 (3H, brs), 3.61 (3H, brs), 4.03 (3H, s), 7.49 (1H, s), 7.52-7.75 (2H, m), 8.12-8.35 (2H, m)

参考例2

リチウムアルミニウムハイドライド148mg及びジエチルエーテル8mlの混合物を-15℃に冷却し、ジエチルエーテル12ml中のN-メトキシ-N-メチル-4-クロロ-1-メトキシ-2-ナフタレンカルボキサ

ミド0.81gの溶液を滴下し同温度で45分間撹拌した。水1.5ml及びテトラヒドロフラン8mlの混合物を-10℃で滴下後、更に同温度で5分間撹拌した。反応混合物をセライト上で濾過し、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより4-クロロ-1-メトキシ-2-ナフタレンカルボキサミド0.56gを無色結晶として得た。

【0072】質量分析値(EI): 220 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  
δ: 4.15 (3H, s), 7.55-7.87 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.22-8.39 (2H, m)

参考例3

2-ホスホノブタン酸トリエチルエステル1.07gを60%水素化ナトリウム0.15gとテトラヒドロフラン10mlの懸濁液に加え、室温にて20分間撹拌した後、4-クロロ-1-メトキシ-2-ナフタレンカルボキサミド0.52gを加え室温にて終夜撹拌した。反応混合物を飽和食塩水にわけ酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付することにより、(E)-3-(4-クロロ-1-メトキシ-2-ナフタレン)-2-エチル-2-プロペン酸エチルエステル0.74gを得た。本品は少量の幾何異性体(Z体)を含有するが更に精製することなく次の反応に用いた。

【0073】質量分析値(FAB): 318 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)  
δ: 1.17 (3H, t), 1.38 (3H, t), 2.55 (2H, q), 3.90 (3H, s), 4.32 (2H, q), 7.50 (1H, s), 7.56-7.65 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.23 (1H, d)

参考例4

参考例3で得た(E)-3-(4-クロロ-1-メトキシ-2-ナフタレン)-2-エチル-2-プロペン酸エチルエステル0.73g、エタノール50ml及び1規定水酸化ナトリウム水溶液10mlの混合物を30分間加熱還流し、溶媒を減圧留去後得られた残渣を水60mlに溶解した。1規定塩酸をこの溶液に添加して強酸性とし酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより(E)-3-(4-クロロ-1-メトキシ-2-ナフタレン)-2-エチル-2-プロペン酸0.59gを無色結晶として得た。

【0074】質量分析値(EI): 290 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.08 (3H, t), 2.42 (2H, q), 3.85 (3H, s), 7.59 (1H, s), 7.71-7.78 (3H, m), 8.19 (2H, t)

#### 実施例1

グアニジン塩酸塩 1.12 g をメタノール 8 ml に溶解し、室温下 28% ナトリウムメチラートのメタノール溶液 2.26 g を加えた。同温度で 10 分間攪拌後生成した食塩を濾去し、メタノールを減圧留去し得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解した。一方、(E)-3-(4-クロロ-1-メトキシ-2-ナフタレニル)-2-エチル-2-プロペン酸 0.57 g, 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール 0.32 g 及び N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml の混合物を 50°C の油浴中 30 分間攪拌した後氷冷し、先に調製したグアニジンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液を加えた。室温にもどし 1 時間攪拌した後溶媒を減圧留去し得られた残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を 5 規定水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しアンモニア水: メタノール: クロロホルム: 酢酸エチル: n-ヘキサン (1: 5: 20: 40: 16 v/v) の混合溶媒で溶出することにより N-[ (E)-3-(4-クロロ-1-メトキシ-2-ナフタレニル)-2-エチル-2-プロペノイル] グアニジン 0.50 g を淡黄色結晶として得た。

【0075】融点 189-191°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 1.06 (3H, t), 2.48 (2H, q), 3.83 (3H, s), 7.54 (1H, s), 7.68-7.75 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.17 (2H, t)

実施例1と同様にして以下の実施例2の化合物を得た。

#### 【0076】実施例2

N-[ (E)-2-メチル-3-(1-ナフタレニル)-2-プロペノイル] グアニジン

原料化合物: (E)-2-メチル-3-(1-ナフタレニル)-2-プロペン酸

融点 193-195°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 1.88 (3H, s), 7.41 (1H, d), 7.52-7.58 (3H, m), 7.87-8.00 (3H, m), 8.16 (1H, s)

#### 実施例3

グアニジン塩酸塩 2.19 g をメタノール 12 ml に溶解し、室温下 28% ナトリウムメチラートメタノール溶液 4.42 g を加え 10 分間攪拌後、生成した食塩を濾去した。この溶液よりメタノールを減圧留去し得られた

残渣を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解した。一方、(E)-2-メチル-3-(2-ナフタレニル)-2-プロペン酸 0.81 g, メチレンクロライド 15 ml 及び N, N-ジメチルホルムアミド 2 滴の混合物に氷冷下オキサリルジクロリド 0.95 ml を滴下し、室温に戻し 1 時間攪拌した。その後溶媒及び過剰のオキサリルジクロリドを減圧留去し得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド 15 ml に溶解した。この溶液を先に調製したグアニジンの N, N-ジメチルホルムアミド溶液に氷冷下滴下した。室温にもどし 3 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 5 規定水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより N-[ (E)-2-メチル-3-(2-ナフタレニル)-2-プロペノイル] グアニジン 0.82 g を無色結晶として得た。

【0077】融点 157-160°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 2.14 (3H, s), 7.47-7.56 (3H, m), 7.84 (1H, s), 7.86-7.96 (4H, m)

#### 実施例4

グアニジン塩酸塩 4.44 g をメタノール 30 ml に溶解し、室温下 28% ナトリウムメチラートメタノール溶液 8.97 g を加え 10 分間攪拌後、生成した食塩を濾去し、グアニジンのメタノール溶液を調製した。(E)-3-(2-ナフタレニル)-2-プロペン酸エチルエステル 1.50 g を加え、3 時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を 5 規定水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し得られた粗結晶を熱酢酸エチルで洗浄することにより N-[ (E)-3-(2-ナフタレニル)-2-プロペノイル] グアニジン 0.58 g を無色結晶として得た。

【0078】融点 162-163°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 6.68 (1H, d), 7.48-7.57 (2H, m), 7.63 (1H, d), 7.77-7.98 (4H, m), 8.05 (1H, s)

以下、表1に実施例1~4により得られた化合物の化学構造式を掲記する。

【0079】

【表1】

(12)

特開平 9-67332

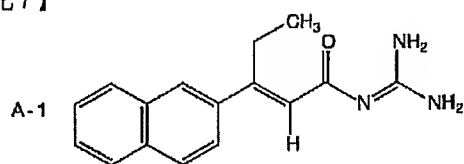
21

実施例	化学構造式
1	
2	
3	
4	

【0080】以下に化学構造式を掲記する実施例A-1～A-31の化合物は、前記実施例若しくは製造法に記載の方法とほぼ同様にして、又は、それらに当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造することができる。

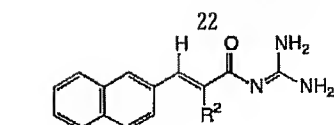
【0081】

【化7】



【0082】

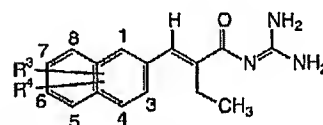
【表2】



実施例	R <sup>2</sup>
A-2	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
A-3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
A-4	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
A-5	-CF <sub>3</sub>
A-6	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>

【0083】

【表3】



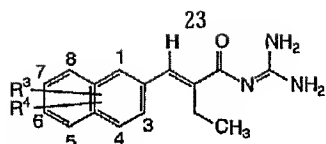
実施例	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
A-7	1-CH <sub>3</sub>	H
A-8	1-CF <sub>3</sub>	H
A-9	1-F	H
A-10	3-CH <sub>3</sub>	H
A-11	3-CF <sub>3</sub>	H
A-12	3-F	H
A-13	4-OCH <sub>3</sub>	H
A-14	4-Cl	H

【0084】

【表4】

(13)

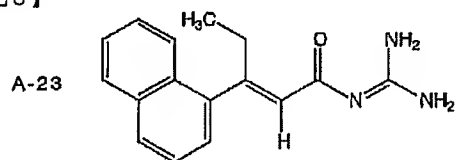
特開平 9-67332



実施例	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
A-15	4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
A-16	7-CF <sub>3</sub>	H
A-17	7-OCH <sub>3</sub>	H
A-18	7-Cl	H
A-19	7-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
A-20	7-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
A-21	8-OCH <sub>3</sub>	H
A-22	8-Cl	H

【0085】

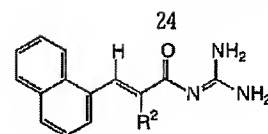
【化8】



【0086】

【表5】

\*



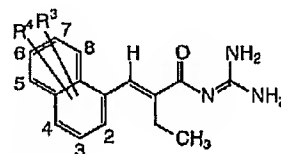
10

実施例	R <sup>2</sup>
A-24	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
A-25	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
A-26	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
A-27	-CF <sub>3</sub>
A-28	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>

【0087】

【表6】

20



実施例	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
A-29	2-CH <sub>3</sub>	H
A-30	2-CF <sub>3</sub>	H
A-31	2-F	H

30

\*

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 K 31/165

C 0 7 C 317/44

識別記号

A D S

庁内整理番号

7419-4H

F I

A 6 1 K 31/165

C 0 7 C 317/44

技術表示箇所

A D S

(72)発明者 柳沢 勲

東京都練馬区石神井台 2-22-8